

## ДИФФУЗНО-ИНФИЛЬТРАТИВНЫЙ САРКОИДОЗ КОЖИ БЕКА

КОЗИН В.М., КОЗИНА Ю.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 99-103.

## BOECK'S DIFFUSE-INFILTRATIVE SARCOIDOSIS OF THE SKIN

KOZIN V.M., KOZINA Y.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(1):99-103.

### Резюме.

Клиническое наблюдение пациента 55 лет, с бляшкой на левой голени, получение биопсии и патоморфологического материала из очага поражения на кожный саркоидоз. Учитывая перенесенный малый инфаркт головного мозга, наличие сахарного диабета 2 типа, нетоксичного узловатого зоба, гиперхолестеремии и стеатогепатоза установлен диагноз: «Диффузно-инфильтративный кожный саркоидоз Бека». По наличию осложнений пациенту 55 лет может быть назначено: преднизолон (метилпреднизолон) 20-30 мг/сут., возможно в комбинации с плаквенилом (200 мг/сут.) и топическое применение кортикостероидов 1 группы, CO<sub>2</sub>-лазера, диатермокоагуляция, криотерапия жидким азотом.

При длительном терапевтическом лечении необходим постоянный скрининг периферической крови, контроль биохимии крови (кальций, печеночные ферменты), УЗИ органов брюшной полости, наблюдение ряда врачей-специалистов.

*Ключевые слова:* саркоидоз кожи, диагноз, лечение, наблюдение.

### Abstract.

Clinical observation of the patient aged 55 years with a plaque on the left shin, receiving biopsy and pathomorphological material from the lesion focus detected cutaneous sarcoidosis. Taking into consideration minor cerebral infarction in the anamnesis, the presence of type 2 diabetes mellitus, non-toxic nodular goiter, hypercholesteremia and steatohepatosis, the diagnosis: Boeck's diffuse-infiltrative sarcoidosis of the skin was made.

In the presence of complications the following treatment can be prescribed to the patient: prednisolone (methylprednisolone) 20-30 mg / day, possibly in the combination with plaquenil (200 mg / day) and topical application of group 1 corticosteroids, CO<sub>2</sub> laser, diathermocoagulation, cryotherapy with liquid nitrogen.

Long-term internal treatment requires constant screening of peripheral blood, blood biochemistry (calcium, liver enzymes) control, ultrasound investigation of the abdominal cavity organs, and observation of a number of medical specialists.

*Key words:* skin sarcoidosis, diagnosis, treatment, observation.

Саркоидоз (С), или болезнь Бенье-Бека-Шауманна (sarx – мясо, ides – подобный), – хроническое полисистемное заболевание неясной этиологии, основу которого составляет образование воспалительных эпителиоидноклеточных гранул без их казеозного распада. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются прикорневые лимфоузлы и легкие, реже глаза, пе-

чень, селезенка, кости кистей и стоп, нервная система. Кожа поражается у 20-50% пациентов [1]. Заболевание выявляется повсеместно у мужчин и женщин, с пиком в возрасте после 20 и 50 лет, несколько чаще у лиц негроидной расы, скандинавов; известны его немногочисленные семейные случаи [2-4].

В этиологии предполагается роль мико-

бактерий, вирусов, хламидий пневмонии, минеральных пылей, продуктов от сгорания дерева. Пожарные имеют повышенный риск развития саркоидоза [2]. Однако точная природа возможных антигенов саркоидоза до сих пор не установлена. К типичным вариантам С относят также кожный инфильтративно-диффузный саркоидоз Бека [1]. При С выявляются слабые и отрицательные реакции на туберкулин, которые трансформируются в положительные при успешной терапии с противотуберкулезными препаратами [5].

Патогенез предполагает, что неизвестный антиген, обработанный макрофагами или дендритическими клетками, презентруется посредством Т-клеточного рецептора Т-лимфоцитам при участии молекул МНС 2 типа. При этом взаимодействии высвобождается ряд цитокинов и лимфокинов Т-хелперами первой их субпопуляции, что сопровождается пролиферацией Т-клеток, моноцитов и макрофагов, образующих очаги гранулематозного воспаления. Важную роль в последовательном развитии указанного иммунологического процесса отводят увеличению интерлейкина-12, интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-2, фактору некроза опухолей- $\alpha$  и интерлейкину-1 $\beta$ , активирующих макрофаги с гигантскими формами. При саркоидозе определяют гормональные сдвиги, нарушения иммунного статуса, выявляют кальциемию, кальциурию [4]. Появление иммунных эффекторных клеток обеспечивает неспецифический воспалительный ответ [2].

Показано, что образование CD4+ рецепторов пептидов в этнических группах приводит к неблагоприятным прогнозам и клиническим проявлениям саркоидоза [2].

Лабораторные и инструментальные исследования при системном и диссеминированном кожном саркоидозе отмечают в крови: гиперпротеинемию, гиперглобулинемию, гиперкальцемию, повышение содержания щелочных фосфатов [2-4].

Рентгенография: легких (их сетчатость, множественные очаговые затемнения); внутригрудных лимфоузлов (увеличение, уплотнение); костей (очаги разрежения – псевдокистозный остит).

УЗИ внутренних органов: нередко увеличение печени, селезенки; поражение глаз, генерализованная лимфаденопатия, поражения сердца и других органов [2, 4].

Необходимо провести исследования на генитальные инфекции (хламидии, уреаплазмы) [2].

При гистологии кожного саркоидоза выявляется неказеозная гранулема, состоящая из эпителиоидных клеток с примесью клеток Лангханса и лимфоцитов. Обнаруживаются включения Шауманна – астероидные тельца в крупных гистиоцитах; встречаются явления фибриноидного некроза. В стадии регресса – явления гиалиноза [3, 4].

Для диагностики С важны также данные клинической картины, подтвержденные биопсией кожи и лимфоузлов. Положительные, слабоположительные или отрицательные результаты туберкулиновых проб; положительный тест Никерсона-Квейма (гранулема саркоидоза) – при введении внутрикожно на предплечье 10% суспензии содержимого очага через 3 недели образование кожной гранулемы саркоидоза [3, 4].

Необходимы данные определенных лабораторных и инструментальных исследований (вовлечение внутренних органов, лимфоузлов) [2, 4].

Учитывая периодические обращения пациентов с кожными клиническими проявлениями, схожими с аналогичными при саркоидозе, авторы приводят описание результатов наблюдения за пациентом К., 55 лет, с бляшечным образованием на левой голени.

## Материал и методы

На консультативный прием кафедры ВГМУ обратился пациент К., 55 лет из Новополюцка. Пациент в течение 2-х месяцев предъявляет жалобы на образование бляшки в области левой голени. Очаг с четкими границами, отмечается инфильтрация и гиперемия. Пациента беспокоит зуд в области поражения. Проходил лечение по месту жительства с диагнозом «Инфекционный дерматит левой голени» (с 12.07.16 г.). Было проведено лечение: глюконат кальция в/в, хлоропирамин в/м, цефтриаксон в/м; доксициклин; на очаг назначали пасту Григорьева, мази синаф, гиоксизон, целестодерм.

После проведенного лечения: специфический очаг, расположенный на голени пациента в размерах не уменьшился, инфильтрация и гиперемия сохраняются.

## Результаты и обсуждение

Дерматологические исследования: на передней поверхности левой голени пациента рас-

полагается очаг в виде красновато-коричневой бляшки с четкими границами, размером 6х8 см; на ее поверхности хорошо видны и пальпируются два узловатых полупрозрачных элемента, а остальная поверхность бляшки представлена слившимися мелкопапулезными элементами (рис. 1). Пациент отмечает частичный умеренный зуд в области высыпаний.



Рисунок 1 – Красновато-коричневая бляшка на передней поверхности левой голени размером 6х8 см, образованная слившимися папулезными элементами сыпи. Стрелками отмечены 2 возвышающихся элемента на ее поверхности.

При диаскопии элемент приобретает желто-бурый цвет – симптом «яблочного желе», видны вкрапления желто-золотистых точек – феномен «пылинок».

Анамнез: у пациента не наблюдается проявлений общей лихорадки, повышенного потоотделения в ночное время, недомогания и потери веса. Рубцовых изменений ткани бляшки не наблюдается. Волосистая часть головы, ногтевые пластинки, слизистая оболочка полости рта в процесс также не вовлечены.

Дополнительных кожных патологий в виде ихтиоза, эритродермии, кольцевидные и фолликулоподобные элементы, псориазиформных, гипопигментированных и бородавчатых изменений, блестящего лишая и эритем, поражения *repiis* не выявлено.

Не обнаружено системного поражения узловатой эритемы с двухсторонним лимфангитом, артралгиями и лихорадкой (синдром Лефгрена). Сочетанных клинических симптомов поражения легких (одышка, кашель, боль в грудной клетке, свистящие хрипы) – нарушения легочной функции (КТ, рентгенография) – не выявлено. Нет убедительных данных о прикорневом лимфадено-

ните (возможен у 85% пациентов) и легочных инфильтратах (до 60% случаев).

Результаты биопсии у пациента К.: выявление неказеозной гранулемы из эпителиоидных клеток с примесью клеток Лангханса и лимфоцитов, включений астероидных телец в крупных гистиоцитах; явлений гиалиноза может указывать на диффузно-инфильтративный (бляшечный) саркоидоз Бека левой голени.

Тест Никерсона-Квейма не проводился (внутрикожное введение 10% суспензии саркоидной ткани элемента. Через 3 недели образуется узелок с характерной саркоидной структурой).

ИФА ВИЧ, ИФА трепонем – отрицательные в октябре 2016 г.

Общий анализ мочи и крови без особенностей. Со стороны биохимического анализа крови – увеличение АЛТ до 77,5 Е/л; АСТ до 51,6 Е/л; GGT – 59 Е/л. Гормоны щитовидной железы – ТТГ (тиреотропный гормон) – 4,54 мк МЕ/мл (увеличен после 3,5 мк МЕ/мл в норме). УЗИ ОБП – стеатогепатит, диффузные изменения поджелудочной железы. УЗИ щитовидной железы – признаки узловатых образований. Рентгенография грудной клетки и другие исследования легочной патологии не выявили.

Сопутствующие заболевания: АГ 2 ст., риск 4. Малый инфаркт головного мозга в правой каротидной системе артерий при церебральном атеросклерозе. Сахарный диабет 2 типа, компенсация. Нетоксический многоузловой зоб. Гиперхолестеремия, стеатогепатоз.

Диссеминированное и системное поражение систем и тканей при поражении саркоидозом наблюдаются следующие изменения у пациентов.

Глаза: увеит, катаракта, глаукома, конъюнктивит, поражение слезных желез, неврит глазного нерва – синдром Херфорда [2].

Гепатомегалия (15-25% случаев): повышение уровня сывороточной щелочной фосфатазы, нарушение функции печени, гипербилирубинемия, возможен билиарный цирроз, портальная гипертензия [2].

Сердце (50% случаев): нарушение ритма и функции левого желудочка, сердечная недостаточность, возможна внезапная смерть в результате гранулем миокарда [2].

Нервная система: черепно-мозговые невротии (лицевой нерв), в головном и спинном мозге возможны объемные образования, асептический менингит, невротии [2].

Верхние дыхательные пути: SURT, озно-

бленная волчанка. Саркоидоз – фермент 1-α гидроксилазы витамина Д вызывает кальциемию и гиперкальциурию и нефролитиазу [2]. Тромбоцитопения связана с вовлечением костного мозга, тромбоцитопеническая пурпура – с гипергаммаглобулиемией.

Различные саркоидные гранулемы активируют ангиотензинпревращающий фермент (с АПФ), имеющий дополнительный диагноз саркоидоза. Возможен механизм захвата галлия G7 при гранулематозном саркоидозе [2].

Химиопрепараты при лечении системного саркоидоза воздействуют на воспалительный процесс в гранулемах, не влияя на их фиброзные изменения [2].

**Патоморфологические изменения в очаге саркоидоза в научной литературе.** Эпителиоидная гранулема в очаге состоит из неказеозного воспаления из группы мононуклеаров, окруженных небольшим количеством лимфоцитов. Слившиеся мононуклеары образуют гигантские клетки. Центральный фибриноидный некроз может быть также при туберкулезе, микотических инфекциях, васкулитах, которые необходимо окрашивать и исследовать при микобактериях и грибах [2].

При саркоидозе менее выражена воспалительная реакция при грибковидном микозе; выраженный мучительный зуд и наличие системных поражений и гистология очага при Т-клеточной лимфоме [1].

При красной волчанке наблюдается наличие фолликулярного гиперкератоза, плотность пораженной кожи; при саркоидозе образуется феномен «пылинок» и наличие патоморфологической структуры [1].

При сенсibilизации цирконием и местных травм в дифференциальной диагностике в подобных случаях важен анамнез и обследование на системность заболевания саркоидозом [1, 4].

Патологические изменения: туберкулез типичный и атипичный, микотические инфекции, на инородные тела (бериллий, цирконит, татуировки и др.), ревматоидные узлы, лимфоплазия, лимфома, красная волчанка, кольцевидная гранулема, лепра, сифилис и др. [2, 5].

Диагностика: клиническая картина, гистология неказеозных гранул и наличие других заболеваний с гранулемами. Диагноз саркоидоза не всегда может быть выставлен с полной уверенностью. Солитарные кожные гранулемы не явля-

ются точным саркоидозом, что предполагает и другие поражения заболевания саркоидозом [2].

Течение и прогноз: Ремиссия часто развивается и поддерживается (60-90% случаев) в течение 6 месяцев и может длиться до 2-5 лет. Прогноз при саркоидозе лимфоузлов обычно благоприятен. При наличии кожных очагов могут разрушаться хрящи и кости при ознобленной волчанке.

Обычно при системном саркоидозе летально поражаются преимущественно легкие, подвергаются изменению сердце и ЦНС. При саркоидозе кожи, тяжелых летальных изменений внутренних органов, как правило, не происходит.

**Лечение диффузно-инфильтративного саркоидоза.** Кожный саркоидоз и обязательно ознобленная волчанка могут улучшаться при продолжительности применения кортикостероидов (топических) 1 класса, введения в очаг саркоидоза триамцинолона. Возможно также применение топического такролимуса [2].

В целом кортикостероиды назначают при лечении легких. При саркоидозе сердца, нервной системы, серьезных кожных поражениях доза увеличивается до 2-х раз – 60-80 мг/сут. преднизолон и более. Начиная с 9 до 12 месяцев до улучшения состояния, при необходимости начинается уменьшение кортикостероидов. Однако остается назначение этих препаратов при угрожающей аритмии сердца [2].

В начале лечения назначают кортикостероиды 30-40 мг/сут. (преднизолон в день), а для улучшения состояния печени и анализа крови добавляют фолиевую кислоту. При назначении метотрексата (10-25 мг в неделю) более 2 г проводят биопсию печени.

При саркоидозной инфекции суставов и гиперкальциемии назначают гидроксихлорохин/хлорохин в течение месяца, исследуют фермент глюкозу-6-фосфатдиэстеразу (возможно повреждение сетчатки).

Циклофосфамид назначают при весьма тяжелых поражениях саркоидозом организма.

Назначение тетрациклинов при лечении саркоидоза подавляет активность макрофагов и Т-лимфоцитов (при их назначении).

Применяют антагонисты ФНО (пентоксифиллин, тамидомид, инфликсимаб). Инфликсимаб более характерен при системном саркоидозе; применяется также адалимумаб [2].

Кожные симптомы описаны при примене-

нии жидкого азота, CO<sub>2</sub>-лазера, диатермокоагуляции, фото- и фотодинамической терапии и некоторых других препаратов.

Профилактика саркоидоза в настоящее время неясна.

## Заключение

1. Учитывая данные анамнеза пациента К., 55 лет, сохраняющуюся бляшку на левой голени, результаты биопсии из очага, результаты БАК, ЭКГ и УЗИ ОБП, а также проведенное лечение при инфекционном дерматите, не давшее результатов в течение 2-х месяцев, можно установить диагноз: «Диффузно-инфильтративный саркоидоз Бека левой голени». Наличие в анамнезе перенесенного малого инфаркта головного мозга, сахарного диабета 2 типа, нетоксического узлового зоба, гиперхолестеринемии, стеатогепатоза может привести к саркоидозу.

2. Улучшения общего состояния пациента и бляшки на передней поверхности левой голени можно ожидать в результате применения системных кортикостероидов (преднизолон, метилпреднизолон 20-30 мг/сут.) в комбинации с плаквенилом

(200 мг/сут.), а также CO<sub>2</sub>-лазера, диатермокоагуляции, криотерапии жидким азотом.

3. Необходим постоянный скрининг периферической крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты), контроль БАК (кальций, печеночные ферменты), а также УЗИ ОБП (печень, селезенка), сердца, выполнение ЭКГ; наблюдение и заключение фтизиатра, окулиста, невропатолога, терапевта (гастроэнтеролога), рентгенолога, эндокринолога.

## Литература

1. Дифференциальная диагностика кожных болезней / под ред. А. А. Студницина. – М. : Медицина, 1983. – 560 с.
2. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Т. 2 / К. Вольф [и др.]. – М. : Изд-во Панфилова : БИНОМ. Лаб. знаний, 2012. – 972 с.
3. Козин, В. М. Дерматологические болезни : учеб.-метод. пособие / В. М. Козин. – Витебск : ВГМУ, 2010. – 201 с.
4. Хёгер Петер Г. Детская дерматология. Дифференциальная диагностика и лечение у детей и подростков : пер. с нем. / Петер Г. Хёгер ; под ред. А. А. Кубановой. – М. : Изд-во Панфилова, 2013. – 636 с.
5. Романенко, И. М. Лечение кожных и венерических болезней : рук. для врачей. Т. 2 / И. М. Романенко, В. В. Кулага, С. Л. Афонин. – М. : МИА, 2006. – 586 с.

Поступила 25.09.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

## References

1. Studnitsin AA, red. Differential diagnosis of skin diseases. Moscow, RF: Meditsina; 1983. 560 p. (In Russ.)
2. Vol'f K, Goldsmit LA, Kats SI, Dzhlkrest BA, Paller ES, Leffel DDzh. Dermatology Fitzpatrick in clinical practice. T 2. Moscow, RF: Izd-vo Panfilova: BINOM Lab znani; 2012. 972 p. (In Russ.)
3. Kozin VM. Dermatological diseases: ucheb-metod posobie.

Vitebsk, RB: VGMU; 2010. 201 p. (In Russ.)

4. Kheger Peter G, Kubanova AA, red. Baby dermatology. Differential diagnosis and treatment in children and adolescents: per s nem. Moscow, RF: Izd-vo Panfilova; 2013. 636 p. (In Russ.)
5. Romanenko IM, Kulaga VV, Afonin SL. Treatment of skin and sexually transmitted diseases: ruk dlia vrachei. T 2. Moscow, RF: MIA; 2006. 586 p. (In Russ.)

Submitted 25.09.2018

Accepted 28.01.2019

## Сведения об авторах:

Козин В.М. – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Козина Ю.В. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

## Information about authors:

Kozin V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kozina Y.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. E-mail: kozinayulia@mail.ru – Козина Юлия Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: kozinayulia@mail.ru – Yuliya V. Kozina.